

11. Marzo

I farmaci GLP-1 inducono neuropatie ottiche ischemiche?

Ci sono sempre fiori per coloro che vogliono vederli.

Henri Matisse

Una piccola percentuale di pazienti che assumono i farmaci GLP-1, straordinariamente popolari, ha avuto problemi alla vista, ma non è stato stabilito un nesso causale diretto con i farmaci. Questa è la conclusione di uno studio retrospettivo pubblicato online il 30 gennaio su *JAMA Ophthalmology*. Lo studio si è concentrato su nove pazienti che avevano manifestato problemi di vista durante l'uso di semaglutide (Wegovy e Ozempic) e tirzepatide (nomi commerciali Mounjaro e Zepbound).

L'articolo è uno dei tanti dell'anno scorso che hanno documentato problemi di vista nei pazienti che usano questi farmaci. Diversi pazienti hanno presentato una condizione medica chiamata neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), una malattia non infiammatoria dei piccoli vasi sanguigni nella porzione anteriore del nervo ottico.



La condizione si verifica quando l'afflusso di sangue al nervo ottico è insufficiente, danneggiando il nervo e causando una perdita parziale improvvisa della vista che di solito è permanente.



Il recente studio JAMA è nato quando l'autore senior **Bradley J. Katz, MD**, del John A. Moran Eye Center presso l'University of Utah Health, ha visto un paziente che aveva avuto una perdita improvvisa e indolore della vista dopo aver iniziato a prendere semaglutide. Il paziente aveva smesso di usare il farmaco per un breve periodo, ma poi aveva avuto la stessa cosa nell'altro occhio quando l'internista gli aveva rimesso il farmaco.

Ciò ha spinto Katz a postare una domanda su una mailing list nazionale di neuro-oftalmologia per vedere se i suoi colleghi vedevano cose simili nei loro pazienti. La neuro-oftalmologia fonde i campi della neurologia e dell'oftalmologia, spesso occupandosi di malattie sistemiche complesse che si manifestano nel sistema visivo.

I nove casi descritti nell'articolo sono il risultato del feedback ricevuto da Katz dai suoi colleghi in neuro-oftalmologia.

Il report pubblicato su *JAMA Ophthalmology*

Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide

riporta che sette dei nove pazienti avevano una presentazione simile alla NAION; uno aveva la papillite, che è un'inflammazione della testa del nervo ottico; e uno aveva una condizione chiamata maculopatia acuta media paracentrale, che può causare un punto cieco nella vista. Alcuni dei pazienti avevano sintomi atipici. Ad esempio, mentre la NAION si presenta quasi sempre solo in un occhio alla volta, alcuni pazienti la presentavano in entrambi gli occhi contemporaneamente.

Gli autori sottolineano che in precedenza si è scoperto che altre classi di farmaci, tra cui quelli per il trattamento della disfunzione erettile e un farmaco antiaritmico, causano NAION in alcuni pazienti; alcune di queste situazioni hanno portato a modifiche nelle etichette dei farmaci.

Sebbene i resoconti di pazienti che assumono semaglutide e tirzepatide con problemi di vista siano ancora rari, ci sono preoccupazioni, affermano gli autori, perché la domanda per i farmaci sta salendo alle stelle. Uno studio del 2024 ha riportato che il 12% della popolazione statunitense ha mai assunto uno di questi farmaci e che circa il 6% della popolazione li sta attualmente assumendo.

Ai pazienti, tutti tra i 50 e i 60 anni, sono stati prescritti questi farmaci in primo luogo perché soffrono di diabete o obesità, nonché di altre comorbilità cardiovascolari, che possono di per sé causare retinopatia diabetica, offuscamento della vista o altri problemi di vista.

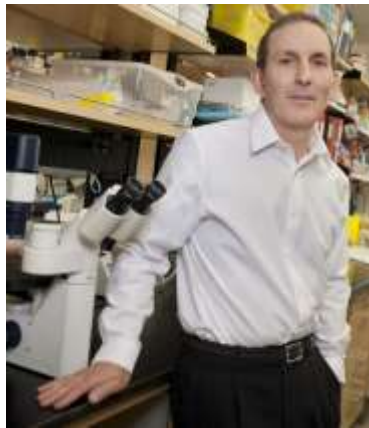
Considerazioni di BAEDEKER

Una cosa importante da capire in questo studio specifico è che i ricercatori hanno visto un'associazione e questo non significa necessariamente causalità. Anche i pazienti affetti da diabete presentano un rischio più elevato di sviluppare la NAION, indipendentemente dal fatto che assumano o meno questi farmaci per perdere peso; lo studio si è concentrato esclusivamente sui pazienti con diabete di tipo 2 che assumevano il farmaco per perdere peso. Ci sono fattori confondenti", I pazienti che potrebbero assumere Ozempic potrebbero certamente essere a più alto rischio di NAION a causa delle loro diagnosi mediche di base. I ricercatori hanno preso in considerazione le variabili confondenti e hanno comunque scoperto che c'è un rischio significativamente maggiore di sviluppare NAION rispetto ai pazienti che non hanno assunto il farmaco. Tuttavia, potrebbero esserci ancora altri motivi confondenti per cui un paziente potrebbe essere sottoposto a questi farmaci dai propri medici rispetto ad altri pazienti con un background medico simile".

**In allegato troverai un report di Daniel J. Drucker, del Mount Sinai
che fa il punto sulla rivoluzione Terapeutica indotta dal GLP-1**

Discovery of GLP-1-Based Drugs for the Treatment of Obesity.

N Engl J Med. 2025 Feb 6;392(6):612-615.:



Daniel J. Drucker, M.D

Sin dalla scoperta pionieristica dell'attività simile alla secretina da parte di Bayliss e Starling nel 1902, gli scienziati hanno indagato i misteri della biologia degli ormoni intestinali, tanto che il sistema enteroendocrino-cellulare che secreta ormoni peptidici è ora considerato il più grande sistema endocrino, che contribuisce con decine di ormoni peptidici che regolano la fame, la sazietà, la motilità intestinale e la funzione di barriera e immunitaria, nonché l'assorbimento, la digestione e l'assimilazione dell'energia ingerita. È quindi appropriato che il premio Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award 2024 riconosca Joel Habener, Svetlana Mojsov e Lotte Bjerre Knudsen per i loro risultati scientifici che hanno consentito la scoperta e lo sviluppo di agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1), medicinali che hanno rivoluzionato il trattamento dell'obesità.

L'ormone pancreatico glucagone, prodotto prevalentemente nelle isole pancreatiche, è stato scoperto nel 1923. Il glucagone agisce come un ormone controregolatore, contrastando l'azione dell'insulina e mantenendo la glicemia a digiuno. La successiva rilevazione di proteine immunoreattive correlate al glucagone che hanno un peso molecolare più elevato, come la glicentina, nel sistema circolatorio e nell'intestino, è stata intrigante. Si presumeva che queste proteine provenissero da cellule enteroendocrine e la loro scoperta prefigurava quella dei peptidi extrapancreatici correlati al glucagone. Lavorando inizialmente con la rana pescatrice e in seguito con i ratti, Habener e colleghi hanno chiarito la sequenza del DNA e dei geni complementari che codificano il glucagone, chiarendo ulteriormente la relazione tra glucagone e glicentina e identificando sequenze completamente nuove di due peptidi strutturalmente correlati, che sono stati designati GLP-1 e GLP-2 (peptide-2 simile al glucagone).

Lund PK et al. Pancreatic proglucagon cDNA contains two glucagon-related coding sequences arranged in tandem. Proc Natl Acad Sci U S A. 1982 Jan;79(2):345-9.

Svetlana Mojsov, chimica dei peptidi presso il Massachusetts General Hospital, si è prefissata di studiare l'elaborazione post-traduzionale del proglucagone sintetizzando diverse forme presunte di GLP-1 e sviluppando anticorpi e radioimmunoassaggi per rilevare i peptidi simili al glucagone. Questi sforzi hanno consentito una ricerca collaborativa che ha scoperto molteplici forme di GLP-1 nel pancreas e nell'intestino del ratto, inclusa la scoperta che una forma troncata di GLP-1, GLP-1(7-37), era abbondante negli estratti intestinali. Una scoperta importante è stata che le forme troncate N-terminali di GLP-1, come GLP-1(7-37) e GLP-1(7-36), ma non GLP-1(1-37), hanno mostrato attività insulinotropica quando testate in sistemi pancreatici perfusi e in cellule insulari.

Holst JJ et al. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. FEBS Lett. 1987 Jan 26;211(2):169-74.

L'importanza traslazionale di questi studi preclinici è stata rapidamente stabilita dalla dimostrazione che la GLP-1(7-36)amide aumentava rapidamente i livelli di insulina circolante e diminuiva i livelli di glucagone nei partecipanti umani sani, abbassando così la risposta glicemica di picco all'infusione endovenosa di glucosio.

Kreymann B et al. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. Lancet. 1987 Dec 5;2(8571):1300-4.

La ricerca di farmaci che imitassero le azioni del GLP-1 nativo per il trattamento del diabete di tipo 2 è stata messa alla prova dalla rapida degradazione e clearance del GLP-1 nativo, insieme all'induzione di nausea, diarrea e vomito quando troppo GLP-1 veniva infuso rapidamente. Sorprendentemente, dopo oltre un decennio di sforzi per aggirare queste sfide, nel 2005, una proteina della ghiandola salivare della lucertola strutturalmente correlata, l'exendin-4 (exenatide), è diventata il primo farmaco a base di GLP-1 ad essere approvato per il diabete di tipo 2. Sebbene l'exenatide sia relativamente resistente all'inattivazione enzimatica da parte della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), richiede una somministrazione due volte al giorno e non fornisce l'attivazione continua, 24 ore su 24, del recettore del GLP-1 che si è dimostrata efficace per migliorare il controllo glicemico.

Lotte Knudsen e il suo team a Copenhagen si sono prefissati di porre rimedio a queste limitazioni e hanno sviluppato liraglutide, il primo analogo umano del GLP-1 relativamente resistente al DPP-4. Il liraglutide, tramite acilazione, si è legato in modo non covalente all'albumina, limitando ulteriormente l'entità della degradazione da parte del DPP-4 e prolungando l'emivita circolante, fornendo così il primo medicinale GLP-1 ad azione prolungata approvato per il diabete di tipo 2 che ha un vero profilo di attivazione farmacologica del recettore GLP-1 di 24 ore.

I tumori che secernono glucagone, denominati glucagonomi, spesso si manifestano clinicamente con una marcata perdita di peso, un risultato coerente con le osservazioni secondo cui il glucagone riduce l'assunzione di cibo e aumenta la spesa energetica. Alcuni di questi tumori producono anche alti livelli di GLP-1. Nel 1996, tre studi hanno dimostrato che la somministrazione intracerebroventricolare di GLP-1 riduceva rapidamente l'assunzione di cibo da parte di ratti e topi, azioni che si è dimostrato essere mediate dal recettore canonico del GLP-1.

Scrocchi LA et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. Nat Med. 1996 Nov;2(11):1254-8.

Sebbene fosse stata osservata una modesta perdita di peso dall'1 al 3% del peso corporeo basale con dosi di exenatide o liraglutide utilizzate per trattare il diabete di tipo 2, le preoccupazioni relative al loro profilo di effetti collaterali hanno limitato l'entusiasmo per testare dosi più elevate. Nonostante le notevoli esitazioni all'interno dell'industria farmaceutica dell'epoca in merito alla

fattibilità commerciale delle terapie per l'obesità, Knudsen e il suo team hanno testato dosi più elevate di 2,4 mg e 3 mg di liraglutide una volta al giorno, ottenendo alla fine una perdita di peso sostanzialmente maggiore nelle persone obese rispetto a quella osservata con la dose giornaliera di 1,8 mg nelle persone con diabete di tipo 2.

Knudsen LB et al. . Inventing Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analogue, for the Treatment of Diabetes and Obesity. ACS Pharmacol Transl Sci. 2019 Aug 20;2(6):468-484.

Nel 2014, liraglutide è diventato il primo medicinale GLP-1 approvato per un'indicazione di perdita di peso.

Knudsen LB. Inventing Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analogue, for the Treatment of Diabetes and Obesity. ACS Pharmacol Transl Sci. 2019 Aug 20;2(6):468-484.

Con la successiva introduzione di semaglutide, un medicinale GLP-1 altamente efficace e più resistente alla DPP-4, adatto per la somministrazione una volta alla settimana, e più recentemente, tirzepatide, il primo coagonista del GLP-1, è ora possibile ottenere una perdita di peso media del 15-20% o più nelle persone obese o in coloro che sono in sovrappeso e hanno una o più complicazioni mediche correlate al peso.

Kusminski CM et al. Transforming obesity: The advancement of multi-receptor drugs. Cell. 2024 Jul 25;187(15):3829-3853.

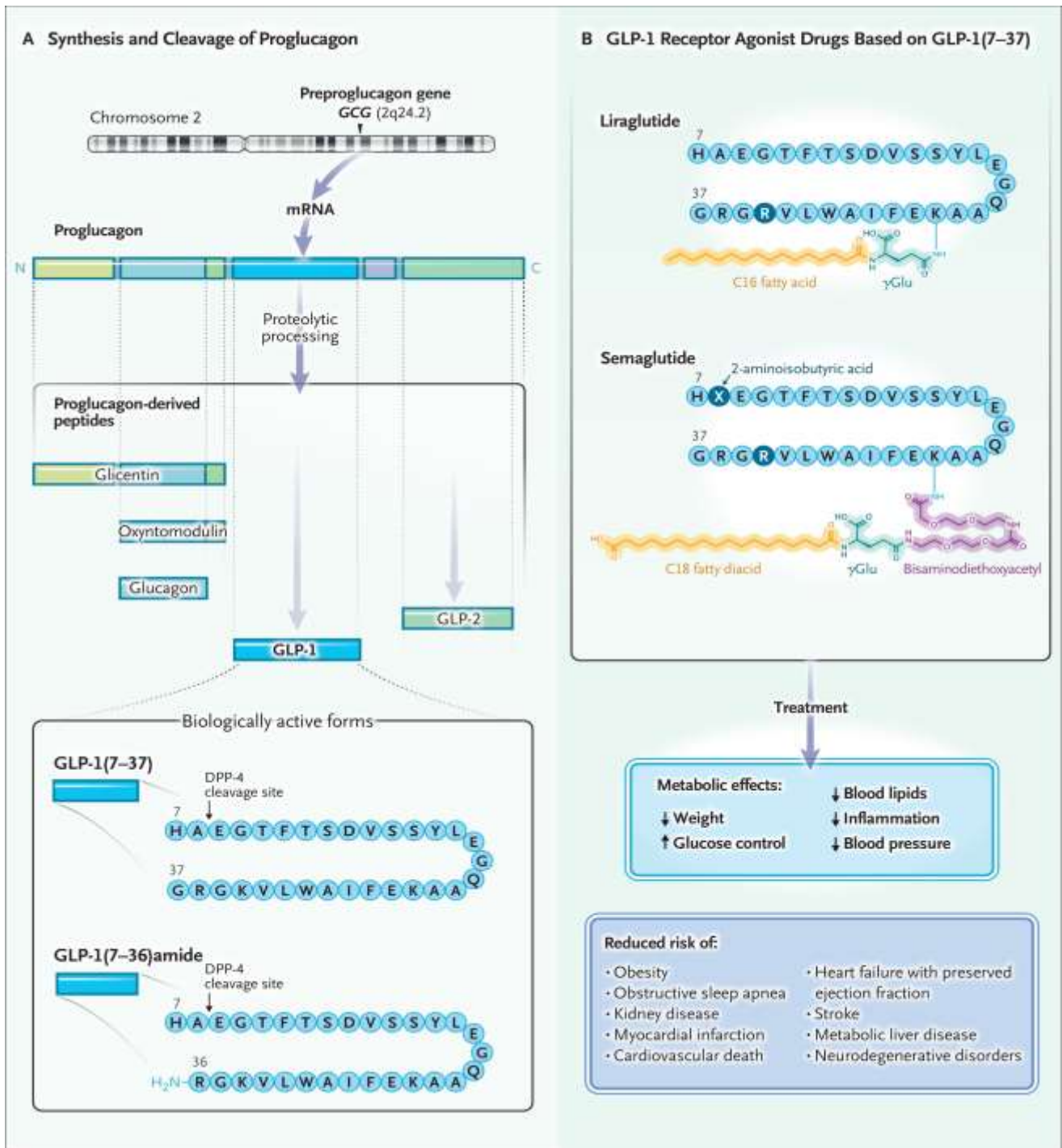
Lo sviluppo di terapie per la perdita di peso è stato periodicamente ostacolato da problemi di sicurezza, con squilibri nei tassi di eventi neuropsichiatrici o cardiovascolari o cancro che hanno portato al ritiro dei medicinali dal mercato. L'uso di medicinali GLP-1 a lunga durata d'azione in persone con diabete di tipo 2 che sono a rischio o hanno una malattia cardiovascolare accertata è supportato dai risultati di molteplici studi che mostrano tassi ridotti di infarto miocardico e ictus e una riduzione della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause.

Nel 2023, è stato dimostrato che semaglutide riduce i tassi di eventi cardiovascolari avversi maggiori del 20% tra le persone con una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica e obesità o in persone con sovrappeso e una o più complicazioni correlate al peso. In studi separati, semaglutide e tirzepatide hanno ridotto notevolmente i sintomi e le complicazioni mediche coesistenti associate in persone con obesità e insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata.

Inoltre, il semaglutide ha ridotto i tassi di malattie renali e cardiovascolari tra le persone con diabete di tipo 2 a rischio di malattia renale cronica, e il tirzepatide ha ridotto l'indice di apnea-ipopnea e migliorato i risultati correlati al sonno nelle persone con apnea notturna ostruttiva e obesità.

Drucker DJ. The benefits of GLP-1 drugs beyond obesity. Science. 2024 Jul 19;385(6706):258-260.

Lo sviluppo di farmaci GLP-1 più efficaci e l'espansione dei benefici terapeutici oltre la perdita di peso) hanno scatenato una rinascita di interesse nell'attività di sviluppo di farmaci che circonda le terapie basate su GLP-1. Sebbene la maggior parte degli sforzi innovativi siano incentrati sul miglioramento dell'entità della perdita di peso raggiungibile, i farmaci GLP-1, principalmente combinazioni di GLP-1 e uno o più peptidi aggiuntivi, vengono studiati anche in persone con malattia metabolica del fegato, malattia delle arterie periferiche, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer e una varietà di disturbi neuropsichiatrici e correlati alla dipendenza. Forse abbiamo assistito solo ai primi momenti di una nuova era di biologia enteroendocrina e farmaci GLP-1, con ondate di innovazione ancora da raggiungere.



Derivazione del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) e azioni biologiche dei medicinali GLP-1.

Come mostrato nel Pannello A, i peptidi derivati dal proglucagone dei mammiferi sono derivati mediante elaborazione post-traduzionale da un precursore del proglucagone più grande codificato da *GCG*. Il glucagone è sintetizzato e secreto dal pancreas endocrino, mentre il GLP-1(7-37) e il GLP-1(7-36)ammide biologicamente attivi, insieme a diversi peptidi derivati dal proglucagone strutturalmente correlati, principalmente glicentina, ossintomodulina, GLP-1 e peptide-2 simile al glucagone (GLP-2), sono sintetizzati dalle cellule endocrine intestinali e secreti nella circolazione. I peptidi derivati dal proglucagone sono anche prodotti all'interno dei neuroni del tronco encefalico. Come mostrato nel Pannello B, i medicinali GLP-1 imitano farmacologicamente le azioni del GLP-1 nativo e producono molteplici benefici metabolici. Queste azioni includono una riduzione dell'incidenza delle complicazioni associate all'obesità, spesso indipendenti dalla perdita di peso. L'abbreviazione γ Glu indica γ -glutammato, DDP-4 dipeptidil peptidasi 4 e mRNA RNA messaggero.



Poche ore fa (10 marzo ore 18. in Italia) Un farmaco sperimentale contro l'obesità, **CagriSema** Novo Nordisk ha portato a una perdita di peso del **15,7%** dopo 68 settimane di trattamento, ben al di sotto delle aspettative dell'azienda, che si attestavano sul **25%**.

CagriSema, somministrazione sottocutanea,
è una combinazione a dose fissa di cagrilintide e semaglutide.

In uno studio di fase 3 della durata di 68 settimane, Novo Nordisk ha testato l'efficacia del farmaco rispetto a un placebo. Lo studio ha coinvolto 1.206 persone con un peso corporeo medio di base di circa 225 libbre, obese o sovrappeso e affette da diabete di tipo 2.

Se tutti hanno aderito al trattamento settimanale, i pazienti di **CagriSema** hanno raggiunto il **15,7% di perdita di peso, rispetto al 3,1% con il placebo**.

Quasi il **90%** dei pazienti di **CagriSema** ha raggiunto una perdita di peso del **5%** o più dopo **68 settimane**, mentre lo stesso risultato è stato registrato dal **30,3%** del gruppo placebo.

Indipendentemente dall'aderenza alla terapia farmacologica, i risultati in termini di perdita di peso sono stati del **13,7% con CagriSema** e del **3,4% con il placebo**.

Sebbene i risultati della sperimentazione non siano riusciti a soddisfare la previsione di Novo Nordisk di una perdita di peso del 25%, la casa farmaceutica danese ha affermato che intende richiedere l'approvazione normativa per CagriSema all'inizio del 2026.